

CHARAKTERYSTKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

STADAQUEL, 25 mg, tabletki powlekane
STADAQUEL, 100 mg, tabletki powlekane
STADAQUEL, 150 mg, tabletki powlekane
STADAQUEL, 200 mg, tabletki powlekane
STADAQUEL, 300 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

STADAQUEL, 25 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 25 mg kwetiapiny (*Quetiapinum*) w postaci kwetiapiny fumaranu.

Substancje pomocnicze:

Jedna tabletki zawiera 0,95 mg laktozy.

STADAQUEL, 100 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 100 mg kwetiapiny (*Quetiapinum*) w postaci kwetiapiny fumaranu.

Substancje pomocnicze:

Jedna tabletki zawiera 3,8 mg laktozy.

STADAQUEL, 150 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 150 mg kwetiapiny (*Quetiapinum*) w postaci kwetiapiny fumaranu.

Substancje pomocnicze:

Jedna tabletki zawiera 5,7 mg laktozy.

STADAQUEL, 200 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 200 mg kwetiapiny (*Quetiapinum*) w postaci kwetiapiny fumaranu.

Substancje pomocnicze:

Jedna tabletki zawiera 7,6 mg laktozy.

STADAQUEL, 300 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 300 mg kwetiapiny (*Quetiapinum*) w postaci kwetiapiny fumaranu.

Substancje pomocnicze:

Jedna tabletki zawiera 11,4 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

STADAQUEL, 25 mg, tabletki powlekane

Brzozkwiniowa, okrągła, obustronnie wypukła tabletki powlekana.

STADAQUEL, 100 mg, tabletki powlekane

Żółta, okrągła, obustronnie wypukła tabletki powlekana z linią podziału po jednej stronie*.

STADAQUEL, 150 mg, tabletki powlekane
Jasnożółta, okrągła, obustronnie wypukła tabletka powlekana.

STADAQUEL, 200 mg, tabletki powlekane
Biała, okrągła, obustronnie wypukła tabletka powlekana.

STADAQUEL, 300 mg, tabletki powlekane
Biała tabletka powlekana o kształcie kapsułki z linią podziału po jednej stronie*.

*Tabletkę można podzielić na połowy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy STADAQUEL jest wskazany w:

- Leczeniu schizofrenii.
- Leczeniu zaburzeń dwubiegunowych:
 - o Leczeniu umiarkowanych do ciężkich epizodów manii w przebiegu zaburzeń dwubiegunowych.
 - o Leczeniu epizodów dużej depresji w przebiegu zaburzeń dwubiegunowych.
 - o Zapobieganiu nawrotom u pacjentów z zaburzeniami dwubiegunowymi, u których epizody manii lub depresji ustępowały po leczeniu kwetiapiną.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Dla każdego wskazania schemat dawkowania jest inny. Należy dopilnować, aby pacjent otrzymał dokładne informacje dotyczące dawkowania odpowiedniego dla jego choroby.

STADAQUEL może być podawany z posiłkiem lub niezależnie od posiłku.

Dorośli

Leczenie schizofrenii:

W przypadku leczenia schizofrenii, produkt STADAQUEL należy podawać dwa razy na dobę. Całkowita dawka dobową przez pierwsze cztery dni leczenia wynosi: 50 mg (dzień 1.), 100 mg (dzień 2.), 200 mg (dzień 3.), 300 mg (dzień 4.).

Od 4. dnia dawkę należy zwiększać do zazwyczaj skutecznej dawki od 300 do 450 mg na dobę. W zależności od odpowiedzi klinicznej i indywidualnej tolerancji przez pacjenta, dawkę można dostosować w zakresie od 150 do 750 mg na dobę.

Leczenie umiarkowanych do ciężkich epizodów manii w przebiegu zaburzeń dwubiegunowych:

W leczeniu umiarkowanych do ciężkich epizodów manii w przebiegu zaburzeń dwubiegunowych produkt STADAQUEL należy podawać dwa razy na dobę. Całkowita dawka dobową przez pierwsze cztery dni leczenia wynosi: 100 mg (dzień 1.), 200 mg (dzień 2.), 300 mg (dzień 3.), 400 mg (dzień 4.). W 6. dniu leczenia można dostosować dawkę do 800 mg/dobę, zwiększając ją nie więcej niż o 200 mg/dobę.

W zależności od odpowiedzi klinicznej i indywidualnej tolerancji przez pacjenta, dawkę można dostosować w zakresie od 200 do 800 mg/dobę. Skuteczna dawka wynosi zazwyczaj od 400 do 800 mg/dobę.

Leczenie epizodów depresji w przebiegu zaburzeń dwubiegunowych

Produkt STADAQUEL należy podawać raz na dobę, przed snem. Całkowita dawka dobową przez pierwsze 4 dni leczenia wynosi: 50 mg (dzień 1.), 100 mg (dzień 2.), 200 mg (dzień 3.) i 300 mg (dzień 4.). Zalecana dawka dobową wynosi 300 mg. Podczas badań klinicznych nie wykazano dodatkowych korzyści dla grupy otrzymującej 600 mg w porównaniu do grupy otrzymującej 300 mg

(patrz punkt 5.1). U indywidualnych pacjentów może wystąpić korzystne działanie po podaniu dawki 600 mg. Leczenie dawkami większymi niż 300 mg powinien rozpoczynać lekarz z doświadczeniem w leczeniu zaburzeń dwubiegunowych. U indywidualnych pacjentów, w przypadku podejrzenia wystąpienia tolerancji, podczas badań klinicznych wykazano że należy rozważyć zmniejszenie dawki do minimum 200 mg.

Zapobieganie nawrotom zaburzeń dwubiegunowych

W zapobieganiu nawrotów manii, mieszanych zaburzeń lub depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej, u pacjentów którzy odpowiadali na leczenie kwetiapiną w ostrej fazie zaburzeń dwubiegunowych należy kontynuować terapię tą samą dawką. W zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji leczenia przez indywidualnego pacjenta, dawkę można dostosować w zakresie od 300 mg do 800 mg/dobę i należy ją podawać dwa razy na dobę. Ważne jest, aby w terapii podtrzymującej stosować najmniejsze skuteczne dawki.

Osoby w podeszłym wieku:

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych i przeciwdepresyjnych, STADAQUEL należy stosować ostrożnie u osób w podeszłym wieku, zwłaszcza w początkowym okresie dawkowania. Może być konieczne wolniejsze zwiększanie dawki i mniejsza dobową dawką terapeutyczną, niż stosowana u młodszych pacjentów, w zależności od odpowiedzi klinicznej i indywidualnej tolerancji przez pacjenta. Średni klirens osoczowy kwetiapiny u osób w podeszłym wieku był zmniejszony o 30 do 50% w porównaniu z pacjentami młodszymi.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania u pacjentów w wieku powyżej 65 lat z epizodami depresji w przebiegu zaburzeń dwubiegunowych nie zostały ocenione.

Dzieci i młodzież

Nie jest wskazane stosowanie kwetiapiny u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat z powodu braku danych dotyczących stosowania leku w tej grupie wiekowej. Dostępne obecnie dane z badań klinicznych kontrolowanych placebo z zastosowaniem kwetiapiny przytoczono w punktach 4.4 i 4.8 5.1 i 5.2.

Zaburzenia czynności nerek:

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczne dostosowanie dawki.

Zaburzenia czynności wątroby:

Kwetiapina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie. W związku z tym, STADAQUEL należy stosować z ostrożnością u pacjentów ze stwierdzoną niewydolnością wątroby, zwłaszcza w początkowym okresie dawkowania. U pacjentów ze stwierdzonymi zaburzeniami czynności wątroby leczenie należy rozpoczynać od dawki 25 mg/dobę. Dawkę tę należy zwiększać codziennie o 25 lub 50 mg do dawki skutecznej, w zależności od odpowiedzi klinicznej i indywidualnej tolerancji przez pacjenta.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Jednoczesne stosowanie inhibitorów izoenzymu cytochromu P450 3A4, takich jak inhibitory proteazy HIV, leki przeciwgrzybicze z grupy azoli, erytromycyna, klarytromycyna i nefazodon, jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ponieważ istnieje kilka wskazań do stosowania kwetiapiny, dlatego profil bezpieczeństwa powinien być określony w oparciu o indywidualne rozpoznanie i stosowaną u pacjenta dawkę.

Dzieci i młodzież (od 10 do 17 lat)

Nie jest wskazane stosowanie kwetiapiny u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat z powodu braku danych dotyczących stosowania leku w tej grupie wiekowej. Dane z badań klinicznych z użyciem kwetiapiny

wykazały, że oprócz znanego profilu bezpieczeństwa, określonego u pacjentów dorosłych (patrz punkt 4.8), niektóre działania niepożądane u dzieci i młodzieży występowały częściej (zwiększenie łaknienia, zwiększenie stężenia prolaktyny i objawy pozapiramidowe). Ponadto, wystąpiło działanie niepożądane, które nie było znane wcześniej z badań na dorosłych (zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi). U dzieci i młodzieży obserwowano również zmiany czynności gruczołu tarczowego.

Ponadto, brak danych dotyczących bezpieczeństwa długotrwałego stosowania kwetiapiny (powyżej 26 tygodni), w tym wpływu na wzrost i dojrzewanie u dzieci i młodzieży. Nie jest znany także długoterminowy wpływ na ich rozwój poznawczy i behawioralny.

Dane z kontrolowanych placebo badań klinicznych prowadzonych z udziałem dzieci i młodzieży ze schizofrenią i chorobą dwubiegunową leczonych kwetiapiną wykazały, że stosowanie kwetiapiny było związane z większą częstością występowania objawów pozapiramidowych (EPS) w porównaniu z grupą placebo (patrz punkt 4.8).

Samobójstwa/myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego

Depresja w przebiegu choroby dwubiegunowej jest związana ze zwiększonym ryzykiem występowania myśli samobójczych, samouszkodzeń i samobójstw (zdarzenia związane z próbami samobójczymi). Ryzyko to utrzymuje się do czasu uzyskania istotnej klinicznie remisji. Poprawa może nie wystąpić przez kilka pierwszych lub więcej tygodni leczenia i w związku z tym pacjent powinien pozostawać pod ścisłą kontrolą lekarską do czasu wystąpienia poprawy. Doświadczenie kliniczne wskazuje, że ryzyko samobójstw zwiększa się we wczesnej fazie poprawy klinicznej pacjenta.

Dodatkowo, lekarz powinien rozważyć potencjalne ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z próbami samobójczymi po nagłym przerwaniu stosowania kwetiapiny, z powodu znanych czynników ryzyka związanych z leczoną chorobą. Inne zaburzenia psychiczne, w których zalecana jest kwetiapina, mogą być również związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zachowań samobójczych. Ponadto zaburzenia te mogą współistnieć z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi. W związku z tym u pacjentów leczonych z powodu innych zaburzeń psychicznych należy podjąć takie same środki ostrożności, jak u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi.

Pacjenci z zachowaniami samobójczymi w wywiadzie lub pacjenci przejawiający przed rozpoczęciem leczenia znacznego stopnia skłonności samobójcze, należą do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia myśli samobójczych lub prób samobójczych i należy ich poddać ścisłej obserwacji w trakcie leczenia. Metaanaliza kontrolowanych placebo badań klinicznych nad lekami przeciwdepresyjnymi, stosowanymi u dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi, wykazała zwiększone (w porównaniu z placebo) ryzyko zachowań samobójczych u pacjentów w wieku poniżej 25 lat, stosujących leki przeciwdepresyjne.

W trakcie leczenia, zwłaszcza na początku terapii i po zmianie dawki, należy ściśle obserwować pacjentów, szczególnie z grupy podwyższonego ryzyka. Pacjentów (oraz ich opiekunów) należy uprzedzić o konieczności zwrócenia uwagi na każdy objaw pogorszenia stanu klinicznego, zachowania lub myśli samobójcze oraz nietypowe zmiany w zachowaniu, a w razie ich wystąpienia, o konieczności niezwłocznego zwrócenia się do lekarza.

W krótkotrwałych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych u pacjentów z ciężką depresją w przebiegu choroby dwubiegunowej obserwowano zwiększone ryzyko zdarzeń związanych z próbami samobójczymi u młodych dorosłych pacjentów poniżej 25 lat, którzy byli leczeni kwetiapiną w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (3,0% vs 0% odpowiednio).

Objawy pozapiramidowe

W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo wśród dorosłych pacjentów, stosowanie kwetiapiny było związane ze zwiększoną częstością występowania objawów pozapiramidowych w porównaniu do placebo u pacjentów leczonych z powodu ciężkich epizodów depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej (patrz punkt 4.8 i 5.1).

Stosowaniu kwetiapiny towarzyszy rozwój akatyzji, charakteryzującej się subiektywnie nieprzyjemnym lub przykrym niepokojem i potrzebą ruchu, które często związane są z niemożnością siedzenia lub stania w miejscu. Objawy te są bardziej prawdopodobne w pierwszych kilku tygodniach leczenia. U pacjentów, u których rozwiną się te objawy, zwiększenie dawki może być szkodliwe.

Dyskinezy późne

Jeśli wystąpią objawy podmiotowe i przedmiotowe późnych dyskinez, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie stosowania kwetiapiny. Objawy dyskinez późnych mogą się pogłębić lub rozwinąć po przerwaniu terapii (patrz punkt 4.8).

Senność i zawroty głowy

Leczenie kwetiapiną było związane z występowaniem senności i innych objawów, takich jak uspokojenie (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych u pacjentów z epizodami depresji w chorobie dwubiegunowej, objawy te występowały zazwyczaj podczas pierwszych trzech dni leczenia i miały przede wszystkim łagodne do umiarkowanego nasilenia. Pacjenci z depresją w przebiegu choroby dwubiegunowej, u których występuje senność o ciężkim nasileniu, mogą wymagać częstszych wizyt podczas pierwszych 2 tygodni od wystąpienia senności, lub do czasu poprawy, i może być potrzebne rozważenie przerwania leczenia.

Leczeniu kwetiapiną towarzyszyło niedociśnienie ortostatyczne i związane z tym zawroty głowy (patrz punkt 4.8), które, podobnie jak senność, występują zwykle w początkowej fazie zwiększania dawki. Może to zwiększyć częstość przypadkowych urazów (upadki), szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku. Dlatego należy poradzić pacjentom zachowanie ostrożności do czasu, aż zapoznają się z potencjalnym wpływem produktu.

Choroby układu sercowo-naczyniowego

Kwetiapinę należy ostrożnie stosować u pacjentów z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego, chorobą naczyniową mózgu, a także w przypadku innych stanów predysponujących do niskiego ciśnienia tętniczego. Kwetiapina może powodować niedociśnienie ortostatyczne, szczególnie w początkowym okresie zwiększania dawki, dlatego w takim przypadku należy rozważyć podawanie mniejszej dawki lub wolniejsze zwiększanie dawki. Należy rozważyć wolniejsze zwiększanie dawki u pacjentów ze stwierdzonymi wcześniej chorobami układu sercowo-naczyniowego.

Drgawki

W badaniach klinicznych nie wykazano różnicy częstości występowania drgawek u pacjentów leczonych kwetiapiną lub otrzymujących placebo. Nie ma dostępnych danych dotyczących częstości występowania drgawek u pacjentów z napadami drgawek w wywiadzie. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z padaczką w wywiadzie (patrz punkt 4.8).

Złośliwy zespół neuroleptyczny

Występowanie złośliwego zespołu neuroleptycznego jest związane z leczeniem lekami przeciwpsychotycznymi, w tym również kwetiapiną (patrz punkt 4.8). Objawy kliniczne obejmują hipertermię, zaburzenia stanu psychicznego, sztywność mięśni, zaburzenia czynności układu autonomicznego i zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej. W razie ich wystąpienia należy przerwać leczenie kwetiapiną i zastosować odpowiednie leczenie.

Ciężka neutropenia

Niezbyt często w badaniach klinicznych obserwowano występowanie ciężkiej neutropenii (liczba neutrofili $<0,5 \times 10^9/l$). Większość przypadków ciężkiej neutropenii wystąpiła kilka miesięcy po rozpoczęciu leczenia kwetiapiną. Brak dowodów na zależność od dawki. Podczas stosowania klinicznego, ustąpienie leukopenii i (lub) neutropenii następowało po zaprzestaniu leczenia kwetiapiną. Prawdopodobnymi czynnikami ryzyka są mała liczba białych krwinek przed rozpoczęciem leczenia oraz wywołana przez leki neutropenia w wywiadzie. Należy przerwać leczenie kwetiapiną, jeśli liczba neutrofili wynosi $<1,0 \times 10^9/l$. Należy obserwować pacjenta w celu wykrycia

wczesnych objawów infekcji i kontrolować ilość neutrofilów (aż ich liczba zwiększy się ponad $1,5 \times 10^9/l$) (patrz punkt 5.1).

Interakcje

Patrz także punkt 4.5.

Jednoczesne stosowanie kwetiapiny z silnymi induktorami enzymów wątrobowych, takimi jak karbamazepina lub fenytoina, znacząco zmniejsza stężenie kwetiapiny w osoczu, co może wpływać na skuteczność leczenia kwetiapiną. U pacjentów otrzymujących leki indukujące enzymy wątrobowe leczenie kwetiapiną można rozpocząć, jeśli w opinii lekarza korzyści wynikające z leczenia kwetiapiną przeważają ryzyko wynikające z przerwania leczenia lekiem indukującym enzymy wątrobowe. Ważne jest, aby zmiany leku indukującego enzymy wątrobowe dokonywać stopniowo i jeśli jest to konieczne zastąpić go lekiem nie wpływającym na enzymy wątrobowe (np. walproinian sodu).

Masa ciała

U pacjentów leczonych kwetiapiną obserwowano zwiększenie masy ciała. Zaleca się monitorowanie stanu klinicznego oraz odpowiednie postępowanie, zgodnie z przyjętymi wytycznymi, dotyczącymi leczenia przeciwpsychotycznego (patrz punkt 4.8 i 5.1).

Hiperglikemia

Rzadko zgłaszano wystąpienie hiperglikemii i (lub) rozwój albo nasilenie objawów cukrzycy z występującą sporadycznie kwasicią ketonową lub śpiączką, w tym kilka przypadków śmiertelnych (patrz punkt 4.8). W niektórych przypadkach odnotowano uprzednie zwiększenie masy ciała, co może być czynnikiem predysponującym. Zaleca się odpowiednie monitorowanie stanu klinicznego, zgodnie z przyjętymi wytycznymi dotyczącymi leczenia przeciwpsychotycznego. Pacjentów otrzymujących jakiegokolwiek lek przeciwpsychotyczny, w tym kwetiapinę, należy obserwować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych hiperglikemii (takich jak nadmierne pragnienie, nadmierne wydzielanie moczu, nadmierne łaknienie i osłabienie), a pacjentów z cukrzycą lub czynnikami ryzyka predysponującymi do cukrzycy należy regularnie badać, aby wykryć pogorszenie kontroli glikemii. Należy regularnie kontrolować masę ciała.

Lipidy

W przeprowadzonych badaniach klinicznych z kwetiapiną obserwowano zwiększenie stężenia trójglicerydów, frakcji LDL i cholesterolu całkowitego oraz zmniejszenie stężenia frakcji HDL (patrz punkt 4.8). W razie zmian stężenia lipidów należy postępować zgodnie z praktyką kliniczną.

Zaburzenia metaboliczne

Obserwowane w badaniach klinicznych zmiany masy ciała, stężenia glukozy (patrz hiperglikemia) i lipidów we krwi mogą być przyczyną pogorszenia profilu ryzyka metabolicznego u leczonych pacjentów (w tym pacjentów z prawidłowymi wartościami wyjściowymi), co wymaga właściwego postępowania klinicznego (patrz punkt 4.8).

Wydłużenie odstępu QT

Dane z badań klinicznych oraz dotychczasowe doświadczenia ze stosowaniem kwetiapiny zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego nie potwierdziły związku kwetiapiny z przetrwałym wydłużeniem odstępu QT. Jednak po dopuszczeniu produktu do obrotu otrzymywano pojedyncze zgłoszenia wydłużenia odstępu QT po zastosowaniu kwetiapiny w dawkach terapeutycznych (patrz punkt 4.8) oraz po przedawkowaniu (patrz punkt 4.9). Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, należy zachować ostrożność, jeśli kwetiapina jest stosowana u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego lub wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie rodzinnym. Należy zachować ostrożność również kiedy kwetiapina jest stosowana jednocześnie z innymi lekami wydłużającymi odstęp QT, lub lekami neuroleptycznymi, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku, u pacjentów z wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT, zastoinową niewydolnością serca, przerostem mięśnia serca, hipokaliemią lub hipomagnezemią (patrz punkt 4.5).

Objawy odstawienne

Po nagłym zaprzestaniu podawania obserwowano wystąpienie następujących objawów odstawiennych: bezsenność, nudności, bóle głowy, biegunkę, wymioty, zawroty głowy i drażliwość. Dlatego zaleca się stopniowe odstawianie kwetiapiny przez okres przynajmniej jednego do dwóch tygodni (patrz punkt 4.8).

Pacjenci w podeszłym wieku z objawami psychiatrycznymi w przebiegu chorób otępiennych

Kwetiapina nie jest zatwierdzona do leczenia pacjentów w podeszłym wieku z objawami psychiatrycznymi w przebiegu chorób otępiennych.

W randomizowanych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo z zastosowaniem niektórych atypowych leków przeciwpsychotycznych, przeprowadzonych z udziałem pacjentów z otępieniem obserwowano około 3-krotne zwiększenie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ze strony układu naczyniowego mózgu. Mechanizm takiego działania nie jest znany. Nie można wykluczyć ryzyka dla innych leków przeciwpsychotycznych i w innych grupach pacjentów. Należy zachować ostrożność podczas stosowania kwetiapiny u pacjentów z czynnikami ryzyka udaru.

Meta-analiza atypowych leków przeciwpsychotycznych wykazała, że u pacjentów w podeszłym wieku z objawami psychiatrycznymi w przebiegu choroby otępiennej występuje większe ryzyko zgonu w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. Jednak w dwóch 10-tygodniowych badaniach kontrolowanych placebo przeprowadzonych w takiej samej grupie pacjentów (n=710, średnia wieku 83 lata, grupa wiekowa 56-99 lat) śmiertelność w grupie leczonej kwetiapiną wynosiła 5,5% wobec 3,2% w grupie otrzymującej placebo. Przyczyny śmierci pacjentów były różne, odpowiadały spodziewanym dla tej populacji. Na podstawie tych danych nie można ustalić związku przyczynowego pomiędzy zgonami pacjentów w podeszłym wieku z chorobą otępienną, a stosowaniem kwetiapiny.

Dysfagia

Po zastosowaniu kwetiapiny zgłaszano przypadki dysfagii (patrz punkt 4.8). Kwetiapina powinna być stosowana ostrożnie u pacjentów zagrożonych wystąpieniem zachłystowego zapalenia płuc.

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ)

Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych zgłaszano przypadki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Pacjenci leczeni lekami przeciwpsychotycznymi często mają już nabyte czynniki ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, dlatego zarówno przed leczeniem, jak i w trakcie leczenia kwetiapiną należy zidentyfikować wszystkie możliwe czynniki ryzyka tej choroby oraz zastosować środki zapobiegawcze.

Zapalenie trzustki

Podczas badań klinicznych oraz po dopuszczeniu produktu do obrotu zgłaszano występowanie zapalenia trzustki. W zgłoszeniach po dopuszczeniu produktu do obrotu u wielu pacjentów występowały czynniki ryzyka, o których wiadomo, że są związane z zapaleniem trzustki, takie jak zwiększenie stężenia triglicerydów (patrz punkt 4.4), kamica żółciowa i spożywanie alkoholu, chociaż nie we wszystkich przypadkach występowały zakłócenia z powodu czynników ryzyka.

Dodatkowe informacje

Dane dotyczące stosowanych jednocześnie kwetiapiny i kwasu walproinowego lub litu w ostrych epizodach manii o umiarkowanym do ciężkiego nasileniu są ograniczone, jednak terapia skojarzona była dobrze tolerowana (patrz punkt 4.8 i 5.1). Z danych wynika, że w 3. tygodniu występuje działanie addycyjne.

Laktoza

Produkt STADAQUEL zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lappa) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ze względu na wpływ kwetiapiny na czynność ośrodkowego układu nerwowego, należy zachować ostrożność, stosując kwetiapinę jednocześnie z innymi lekami działającymi na ośrodkowy układ nerwowy i z alkoholem.

Głównym izoenzymem układu enzymatycznego cytochromu P450, biorącym udział w metabolizmie kwetiapiny jest CYP 3A4. W badaniu klinicznym interakcji, przeprowadzonym z udziałem zdrowych ochotników, jednoczesne stosowanie kwetiapiny (w dawce 25 mg) z ketokonazolem, inhibitorem CYP3A4 powodowało od 5-krotnego do 8-krotnego zwiększenia AUC (powierzchnia pola pod krzywą stężenia w czasie) dla kwetiapiny. Na tej podstawie, jednoczesne stosowanie kwetiapiny i inhibitorów CYP3A4 jest przeciwwskazane. Nie zaleca się także stosowania kwetiapiny jednocześnie z sokiem grejpfrutowym.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem dawek wielokrotnych, prowadzonych w celu ustalenia farmakokinetyki kwetiapiny podawanej przed leczeniem i podczas leczenia karbamazepiną (lek indukujący enzymy wątrobowe), jednoczesne podanie karbamazepiny znacząco zwiększało klirens kwetiapiny. Powodowało to zmniejszenie ekspozycji układowej na kwetiapinę (mierzonej jako AUC) średnio do 13% ekspozycji występującej po podaniu samej kwetiapiny; u niektórych pacjentów obserwowano jeszcze silniejszy efekt. W wyniku tej interakcji stężenie kwetiapiny w osoczu może być mniejsze, co może wpływać na skuteczność kwetiapiny. Jednoczesne stosowanie kwetiapiny i fenytoiny (innego leku indukującego enzymy mikrosomalne) powodowało istotne zwiększenie klirensu kwetiapiny o mniej więcej 450%. U pacjentów leczonych lekami indukującymi enzymy wątrobowe, leczenie kwetiapiną można rozpocząć, jeśli w opinii lekarza korzyść z zastosowania kwetiapiny przewyższa ryzyko wynikające z przerwania leczenia lekiem indukującym enzymy wątrobowe. Ważne jest, aby jakiegokolwiek zmiany stosowania leku indukującego enzymy wątrobowe były stopniowe, a jeśli zachodzi taka potrzeba, był on zastąpiony innym lekiem, nie wpływającym na enzymy wątrobowe (np. walproinian sodu) (patrz punkt 4.4).

Parametry farmakokinetyczne kwetiapiny nie zmieniają się istotnie po jednoczesnym zastosowaniu z lekiem przeciwdepresyjnym imipraminą (inhibitorem CYP 2D6) lub fluoksetyną (inhibitorem CYP 3A4 i CYP 2D6).

Parametry farmakokinetyczne kwetiapiny nie zmieniają się istotnie po jednoczesnym zastosowaniu z lekami przeciwpsychotycznymi, tj. rysperydonem lub haloperydolem. Jednoczesne podawanie kwetiapiny i tiorydazyny powoduje zwiększenie klirensu kwetiapiny o około 70%.

Farmakokinetyka kwetiapiny nie zmienia się podczas jednoczesnego stosowania z cymetydyną.

Farmakokinetyka litu nie zmienia się podczas jednoczesnego stosowania z kwetiapiną.

W przypadku jednoczesnego stosowania kwasu walproinowego i kwetiapiny farmakokinetyka nie zmienia się w stopniu klinicznie istotnym. Retrospektywne badanie kliniczne przeprowadzone u dzieci i młodzieży otrzymujących walproinian, kwetiapinę lub oba te leki wykazało, że w grupie otrzymującej leczenie skojarzone w porównaniu do grupy otrzymującej monoterapię, częściej występowała leukopenia i neutropenia.

Nie prowadzono badań interakcji z lekami często stosowanymi w leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego.

Zalecana jest ostrożność podczas jednoczesnego stosowania kwetiapiny z lekami, które mogą powodować zaburzenia elektrolitowe lub wydłużać odstępow QTc.

Zgłaszano przypadki fałszywie dodatniego wyniku testu immunologicznego dla metadonu i trójpierścieniowych antydepresantów u pacjentów, którzy zażywali kwetiapinę. Zaleca się

potwierdzenie kwestionowanego wyniku przez wykonanie odpowiedniego badania chromatograficznego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności kwetiapiny u kobiet w ciąży. Dotychczas nic nie wskazuje na szkodliwość w badaniach na zwierzętach, jednak nie badano możliwego wpływu na oko płodu. STADAQUEL można stosować w okresie ciąży tylko wówczas, gdy korzyści dla matki są większe niż potencjalne ryzyko dla płodu. Obserwowano objawy odstawienne u noworodków, których matki przyjmowały kwetiapinę.

Opublikowano doniesienia o przenikaniu kwetiapiny do mleka kobiecego, jednakże brak spójności danych dotyczących stopnia przenikania do mleka ludzkiego. Kobietom karmiącym piersią należy zatem doradzać żeby unikały karmienia piersią podczas stosowania kwetiapiny.

Noworodki narażone na działanie leków antypsychotycznych (w tym kwetiapiny) w czasie trzeciego trymestru ciąży są w grupie ryzyka, w której mogą wystąpić działania niepożądane, w tym zaburzenia pozapiramidowe i (lub) objawy odstawienne, które mogą zmieniać się w zależności od ciężkości przebiegu oraz czasu trwania porodu, który ma nastąpić. Obserwowano pobudzenie, wzmożone napięcie, obniżone napięcie, drżenie, senność, zespół zaburzeń oddechowych lub zaburzenia związane z karmieniem. W związku z powyższym noworodki powinny być uważnie monitorowane.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Kwetiapina wywiera wpływ na czynność ośrodkowego układu nerwowego, zatem może zaburzać wykonywanie czynności, które wymagają pełnej sprawności psychicznej. Należy poinformować pacjentów, aby nie prowadzili pojazdów i nie obsługiwali urządzeń mechanicznych w ruchu, dopóki nie jest znana indywidualna wrażliwość pacjenta na lek.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane podczas leczenia kwetiapiną to senność, zawroty głowy, suchość w jamie ustnej, łagodne osłabienie, zaparcia, tachykardia, niedociśnienie ortostatyczne i objawy niestrawności.

Tak jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, w trakcie leczenia kwetiapiną może wystąpić zwiększenie masy ciała, omdlenia, złośliwy zespół neuroleptyczny, leukopenia, neutropenia, obrzęki obwodowe.

Częstości występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem kwetiapiny zostały podane w poniższej tabeli zgodnie z zaleceniami Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS III Working Group 1995).

Częstość występowania działań niepożądanych: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), częstość nie znana (nie może być ustalona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nie znana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny ²³	Leukopenia ^{1,29} Zmniejszenie liczby neutrofilów Zwiększenie liczby eozynofili ²⁸	Trombocytopenia Niedokrwistość Zmniejszenie liczby płytek krwi ¹⁴	Agranulocytoza ²⁷		Neutropenia ¹

Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość (w tym skórne reakcje alergiczne)		Reakcja anafilaktyczna ⁶	
Zaburzenia endokrynologiczne		Hiperprolaktynemia ¹⁶ Zmniejszenie stężenia wolnego T ₄ ²⁵ , Zmniejszenie stężenia całkowitego T ₃ ²⁵ Zwiększenie stężenia TSH ²⁵	Zmniejszenie stężenia wolnego T ₃ ²⁵ Niedoczynność tarczycy ²²		Nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zwiększenie stężenia triglicerydów ^{11, 31} Zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego (głównie frakcji LDL) ^{12, 31} Zmniejszenie stężenia cholesterolu frakcji HDL ^{18, 31} Zwiększenie masy ciała ^{9, 31}	Zwiększenie łaknienia Zwiększenie stężenia glukozy we krwi aż do hiperglikemii ^{7, 31}	Hiponatremia ²⁰ Cukrzyca ^{1, 5, 6}	Zespół metaboliczny ³⁰		
Zaburzenia psychiczne		Przykre sny i koszmary senne Wyobrażenia i zachowania samobójcze ²¹		Somnambulizm i podobne reakcje, jak mówienie przez sen i zaburzenia odżywiania związane ze snem		
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy ^{4, 17} Senność ^{2, 17} Bóle głowy	Omdlenia ^{4, 17} Objawy pozapiramidowe ^{1, 22} Dyzartria	Drgawki ¹ Zespół niespokojnych nóg Późne dyskinezy ^{1, 6}			
Zaburzenia oka		Niewyraźne widzenie				
Zaburzenia serca		Tachykardia ⁴ Kołatanie serca ²⁴	Wydłużenie odstępu QT ^{1, 13, 19} Bradykardia ^{xx}			
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie ortostatyczne ^{4, 17}		Żylna choroba zakrzepowozatorowa ¹		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Zapalenie błony śluzowej nosa Duszność ²⁴				
Zaburzenia żołądka i jelit	Suchość w jamie ustnej	Zaparcia Niestrawność Wymioty ²⁶	Dysfagia ⁸	Zapalenie trzustki ¹		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT, AspAT) ³ , Zwiększenie aktywności GGTP ³			Żółtaczka ⁶ Zapalenie wątroby		
Zaburzenia					Obrzęk	Martwica

skóry i tkanki podskórnej					naczynio-ruchowy ⁶ , zespół Stevensa-Johnsona ⁶	toksyczno-rozplywna naskórka Rumień wielopostaciowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej					Rabdomioliza	
Ciąża, połóg oraz stany okołoporodowe						Zespół odstawienny u noworodka ³²
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Zaburzenia funkcji seksualnych	Priapizm Wyciek mleka poza okresem karmienia (mlekotok) Obrzęk piersi Zaburzenia miesiączkowania		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Objawy odstawiennie ^{1,10}	Łagodne osłabienie Obrzęki obwodowe Rozdrażnienie Gorączka		Złośliwy zespół neuroleptykowy ¹ Hipotermia		
Badania diagnostyczne				Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej ¹⁵		

1. Patrz punkt 4.4

2. Może wystąpić senność, najczęściej podczas pierwszych dwóch tygodni od rozpoczęcia zażywania leku i zazwyczaj ustępuje w trakcie przewlekłego stosowania kwetiapiny.

3. Obserwowano bezobjawowe zwiększenie (zmiana z wartości prawidłowej do $> 3 \times \text{ULN}$ w dowolnym czasie) aktywności aminotransferaz (AlAT, AspAT) oraz GGTP u niektórych pacjentów przyjmujących kwetiapinę. Zwiększenie to zwykle ustępowało w trakcie leczenia kwetiapiną.

4. Kwetiapina, podobnie jak inne leki przeciwpsychotyczne blokujące receptory α_1 , może często powodować niedociśnienie ortostatyczne związane z zawrotami głowy, tachykardią, a, u niektórych pacjentów, omdlenia, szczególnie podczas początkowego okresu zwiększania dawki leku (patrz punkt 4.4).

5. W bardzo rzadkich przypadkach dochodziło do nasilenia objawów stwierdzonej wcześniej cukrzycy.

6. Dane dotyczące częstości działań niepożądanych pochodzą z zastosowania kwetiapiny w postaci tabletki o natychmiastowym uwalnianiu po wprowadzeniu do obrotu.

7. Stężenie glukozy we krwi na czczo $\geq 126 \text{ mg/dl}$ ($\geq 7,0 \text{ mmol/l}$) lub stężenie glukozy we krwi nie na czczo $\geq 200 \text{ mg/dl}$ ($\geq 11,1 \text{ mmol/l}$) przynajmniej w jednym badaniu.

8. Zwiększenie częstości występowania utrudnień w połknięciu po zastosowaniu kwetiapiny w porównaniu z placebo obserwowano tylko w badaniach klinicznych dotyczących epizodów depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej.

9. W oparciu o $>7\%$ zwiększenie masy ciała w porównaniu z wyjściową. Występuje zwłaszcza podczas pierwszych tygodni leczenia.

10. Najczęściej występującymi objawami odstawienia obserwowanymi w kontrolowanym placebo badaniu klinicznym, z zastosowaniem kwetiapiny w monoterapii były: bezsenność, nudności, bóle głowy, biegunka, wymioty, zawroty głowy i drażliwość. Częstość ich występowania zmniejszała się znacząco po tygodniu od zaprzestania leczenia.

11. Stężenie trójglicerydów $\geq 200 \text{ mg/ml}$ ($\geq 2,258 \text{ mmol/l}$) (pacjenci ≥ 18 lat) lub $\geq 150 \text{ mg/dl}$ ($\geq 1,694 \text{ mmol/l}$) (pacjenci < 18 lat) przynajmniej w jednym badaniu.

12. Stężenie cholesterolu $\geq 240 \text{ mg/ml}$ ($\geq 6,2064 \text{ mmol/l}$) (pacjenci ≥ 18 lat) lub $\geq 200 \text{ mg/dl}$ ($\geq 5,172 \text{ mmol/l}$) (pacjenci < 18 lat) przynajmniej w jednym badaniu. Zwiększenie stężenia cholesterolu frakcji LDL $\geq 30 \text{ mg/ml}$ ($\geq 0,769 \text{ mmol/l}$) obserwowano bardzo często. Średnia zmian u pacjentów, u których wystąpiło zwiększenie, wyniosła $41,7 \text{ mg/ml}$ ($\geq 1,07 \text{ mmol/l}$).

13. Patrz tekst poniżej.

14. Liczba płytek $\leq 100 \times 10^9/\text{l}$ przynajmniej w jednym badaniu.

15. Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej raportowane w badaniach klinicznych niezwiązane z występowaniem złośliwego zespołu neuroleptycznego.

16. Stężenia prolaktyny (pacjenci >18 roku życia): >20 µg/L (>869,56 mmol/l) mężczyźni; >30 µg/l (>1304,34 mmol/l) kobiety w każdym wieku.
17. Mogą prowadzić do upadków.
18. Cholesterol frakcji HDL: <40 mg/ml (1,025 mmol/l) mężczyźni i < 50 mg/ml (1,282 mmol/l) kobiety w każdym wieku.
19. Pacjenci, u których stwierdzono odstęp QTc w zakresie od <450 ms do ≥450 ms ze zwiększeniem o ≥30 ms. W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z zastosowaniem kwetiapiny średnia zmiana i zakres pacjentów, u których nastąpiło znaczące klinicznie zwiększenie odstępu jest porównywalne z wynikiem grupy placebo.
20. Zmiana z >132 mmol/l na <132 mmol/l przynajmniej w jednym badaniu.
21. Podczas leczenia lub w niedługim czasie od zakończenia leczenia kwetiapiną w postaci o przedłużonym uwalnianiu zgłaszano przypadki występowania myśli i zachowań samobójczych (patrz punkty 4.4 oraz 5.1).
22. Patrz punkt 5.1.
23. U 11% pacjentów biorących udział we wszystkich, włączając otwarte, badaniach nad kwetiapiną, zaobserwowano przynajmniej jeden przypadek zmniejszenia stężenia hemoglobiny do ≤13 g/dl (8,07 mmol/l) u mężczyzn i ≤12 g/dl (7,45 mmol/l) u kobiet. U tych pacjentów średnie maksymalne zmniejszenie stężenia hemoglobiny za każdym razem wynosiło -1,50 g/dL.
24. Te zdarzenia obserwowano często w przypadku występowania tachykardii, zawrotów głowy, niedociśnienia ortostatycznego i (lub) istniejącej choroby serca/układu oddechowego.
25. W oparciu o zmianę z wartości prawidłowych do potencjalnie znaczących klinicznie wartości w dowolnym czasie po rozpoczęciu badania, we wszystkich badaniach. Zmiany stężenia całkowitego T4, wolnego T4, całkowitego T3 i wolnego T3 określono jako <0,8 x LLN (pmol/l), a zmiana stężenia TSH wynosi > 5 mIU/l w dowolnym czasie.
26. Na podstawie wzrostu częstości wymiotów u pacjentów w podeszłym wieku (≥65 lat).
27. Zmiana liczby neutrofilów z wartości wyjściowej ≥1,5 x 10⁹/l do <0,5 x 10⁹/l w dowolnym czasie w trakcie leczenia.
28. W oparciu o zmianę z wartości wyjściowych do potencjalnie klinicznie znaczących wartości w dowolnym czasie po rozpoczęciu badania, we wszystkich badaniach. Zmiany liczby eozynofiliów są zdefiniowane jako >1 x 10⁹ komórek/l w dowolnym czasie.
29. W oparciu o zmianę z wartości prawidłowych do potencjalnie znaczących klinicznie wartości w dowolnym czasie po rozpoczęciu badania, we wszystkich badaniach. Zmiany liczby białych krwinek określono jako ≤3 x 10⁹/l w dowolnym czasie.
30. Na podstawie doniesień o występowaniu zespołu metabolicznego jako działania niepożądanego we wszystkich badaniach klinicznych z kwetiapiną.
31. U niektórych pacjentów w badaniach klinicznych obserwowano pogorszenie więcej niż jednego z parametrów metabolicznych: masy ciała, stężenia glukozy i lipidów (patrz punkt 4.4).
32. Patrz punkt 4.6.

XX Może wystąpić na początku lub w niedługim czasie po rozpoczęciu leczenia i być związana z niedociśnieniem tętniczym i (lub) omdleniem. Częstość na podstawie doniesień o występowaniu działania niepożądanego w postaci bradykardii oraz pokrewnych działań niepożądanych we wszystkich badaniach klinicznych z kwetiapiną

Podczas leczenia lekami neuroleptycznymi obserwowano przypadki wydłużenia odstępu QT, przedsionkowych zaburzeń rytmu; nagłych niespodziewanych zgonów; zatrzymania akcji serca, częstoskurcz komorowy typu *torsades de pointes*. Uważa się, że są one charakterystyczne dla tej grupy leków.

Dzieci i młodzież (w wieku od 10 do 17 lat)

U dzieci i młodzieży należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia tych samych działań niepożądanych, które zostały opisane powyżej dla dorosłych.

Poniżej podsumowano działania niepożądane, które mogą wystąpić częściej u dzieci i młodzieży (od 10 do 17 lat) niż u pacjentów dorosłych lub, których nie stwierdzono u pacjentów dorosłych.

Częstość występowania działań niepożądanych: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000), bardzo rzadko (<1/10 000).

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nie znana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zwiększenie łaknienia					
Zaburzenia	Objawy					

układu nerwowego	pozapiramidowe ³					
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Drażliwość ⁴				
Badania diagnostyczne	Zwiększenie stężenia prolaktyny ¹ , zwiększenie ciśnienia krwi ²					

1. Stężenie prolaktyny (pacjenci <18 lat): >20 µg/l (>869,56 pmol/l), chłopcy: >26 µg/l (>1130,428 pmol/l), dziewczynki w jakimkolwiek momencie. U mniej niż 1% pacjentów stężenie prolaktyny ulegało zwiększeniu do > 100 qg/l.

2. W oparciu o zmiany powyżej klinicznie istotnego progu (na podstawie kryteriów Narodowego Instytutu Zdrowia) lub zwiększenie >20 mmHg ciśnienia skurczowego, lub >10 mmHg ciśnienia rozkurczowego w jakimkolwiek pomiarze w dwóch krótkotrwałych (3-6 tygodni) badaniach kontrolowanych placebo u dzieci i młodzieży.

3. Patrz punkt 5.1.

4. Uwaga: Częstość występowania jest zbliżona do obserwowanej u dorosłych, jednak drażliwość u dzieci i młodzieży może wynikać z innych uwarunkowań klinicznych niż u dorosłych.

4.9 Przedawkowanie

Na ogół objawy przedmiotowe i podmiotowe są takie same, jak nasilone, znane działania farmakologiczne leku, to jest senność i uspokojenie, tachykardia i niedociśnienie.

Zgłoszono przypadek zgonu po ostrym przedawkowaniu kwetiapiny w dawce 13,6 grama w badaniu klinicznym, jak również po dopuszczeniu produktu do obrotu, po przyjęciu dawki 6 gramów samej kwetiapiny. Zgłoszono także przypadek przeżycia po przedawkowaniu 30 gramów kwetiapiny. Po dopuszczeniu produktu do obrotu otrzymano zgłoszenia zgonu lub śpiączki po przedawkowaniu samej kwetiapiny. Dodatkowo, po przedawkowaniu kwetiapiny stosowanej w monoterapii zgłaszano następujące działania niepożądane: wydłużenie odstępu QT, drgawki, stan padaczkowy, rabdomiolizę, zahamowanie układu oddechowego, zatrzymanie moczu, splątanie, delirium i (lub) pobudzenie.

Pacjenci z chorobami układu sercowo-naczyniowego w wywiadzie narażeni są na bardziej nasilone objawy w razie przedawkowania (patrz punkt 4.4: Choroby układu sercowo-naczyniowego).

Postępowanie w przypadku przedawkowania

Nie istnieje swoista odtrutka dla kwetiapiny. W razie ciężkiego zatrucia, należy uwzględnić możliwość zażycia kilku leków. Pacjent powinien być leczony w oddziale intensywnej terapii. Zaleca się uzyskanie i utrzymywanie drożności dróg oddechowych, aby zapewnić odpowiednie natlenowanie i wentylację. Należy monitorować i podtrzymywać czynność układu sercowo-naczyniowego.

Nie badano stosowania środków zmniejszających wchłanianie w razie przedawkowania, jednak, gdy podejrzewane jest ciężkie przedawkowanie może być wskazane płukanie żołądka, najlepiej w ciągu godziny od zażycia leku. Należy również rozważyć podanie węgla aktywowanego.

W razie wystąpienia opornego niedociśnienia po przedawkowaniu kwetiapiny należy wdrożyć odpowiednie postępowanie, takie jak podanie dożylnie płynów i (lub) leków o działaniu sympatykomimetycznym. Należy unikać podawania epinefryny i dopaminy, ponieważ stymulacja receptorów beta może nasilić niedociśnienie związane z blokadą receptorów alfa indukowaną kwetiapiną.

Pacjent powinien pozostawać pod dokładną kontrolą lekarską i być obserwowany, aż do powrotu do zdrowia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpyschotyczne,
Kod ATC: N05A H04

Mechanizm działania

Kwetiapina jest atypowym lekiem przeciwpyschotycznym.

Kwetiapina i jej czynny metabolit osoczowy, norkwetiapina, wchodzą w interakcje z wieloma receptorami neuroprzekazników. Kwetiapina i norkwetiapina wykazują powinowactwo do receptorów serotoninowych w mózgu (5HT₂) i receptorów dopaminowych D₁ i D₂. Jest to połączenie antagonizmu wobec receptorów z większą selektywnością w kierunku receptora 5HT₂ w porównaniu do receptorów D₂, co uważa się za przyczynę właściwości przeciwpyschotycznych i małej zdolności kwetiapiny do wywoływania niepożądanych objawów pozapiramidowych w porównaniu do typowych leków przeciwpyschotycznych. Dodatkowo, norkwetiapina ma duże powinowactwo do transportera norepinefryny. Kwetiapina oraz norkwetiapina mają również duże powinowactwo do receptorów histaminowych i α_1 -adrenergicznych, i małe powinowactwo do receptorów α_2 -adrenergicznych i receptorów serotoninowych 5-HT_{1A}. Powinowactwo do receptorów muskarynowych lub benzodiazepinowych jest nieznaczne.

Działanie farmakodynamiczne

Kwetiapina wykazuje aktywność w testach aktywności przeciwpyschotycznej, takich jak test odruchu unikania. Blokuje również działanie agonistów dopaminy, mierzone albo behawioralnie, albo elektrofizjologicznie i zwiększa stężenia metabolitu dopaminy - neurochemiczny wskaźnik blokowania receptora D₂.

W badaniach przedklinicznych oceniających ryzyko wywołania objawów pozapiramidowych, kwetiapina odróżnia się od standardowych leków przeciwpyschotycznych i posiada atypowy profil. Po długotrwałym podawaniu kwetiapina nie powoduje nadwrażliwości dopaminowego receptora D₂. Powoduje jedynie słabe działanie kateptyczne w dawkach skutecznie blokujących receptor dopaminowy D₂. Po długotrwałym podawaniu, kwetiapina wykazuje selektywność wobec układu limbicznego poprzez wywoływanie blokady depolaryzacyjnej neuronów mezolimbicznych, lecz nie wywołuje blokady neuronów czarnoprążkowiowych (nigrostriatalnych) zawierających dopaminę. Po nagłym i długotrwałym podawaniu, kwetiapina w minimalnym stopniu wywołuje objawy dystonii u małp z rodziny *Cebus* uwrażliwionych na haloperydol lub nie przyjmujących wcześniej żadnych leków (patrz punkt 4.8).

Skuteczność kliniczna

Schizofrenia

W trzech kontrolowanych placebo badaniach klinicznych u pacjentów ze schizofrenią, stosujących różne dawki kwetiapiny, nie było różnic między grupami leczonymi kwetiapiną i placebo pod względem częstości wywoływania objawów pozapiramidowych lub jednoczesnego stosowania leków przeciwwcholinergicznych. Badanie kontrolowane placebo, w którym oceniano stałe dawki kwetiapiny w zakresie od 75 do 750 mg na dobę nie wykazały zwiększenia częstości występowania objawów pozapiramidowych lub jednoczesnego stosowania leków przeciwwcholinergicznych. Nie potwierdzono skuteczności kwetiapiny o natychmiastowym uwalnianiu podawanej długoterminowo w celu zapobiegania nawrotom schizofrenii w zaślepionych badaniach klinicznych. W otwartych badaniach klinicznych przeprowadzonych u pacjentów ze schizofrenią kwetiapina była skuteczna w podtrzymywaniu poprawy klinicznej podczas kontynuacji leczenia u chorych, którzy wykazywali początkową odpowiedź na leczenie, co sugeruje pewną skuteczność w leczeniu długoterminowym.

Zaburzenia dwubiegunowe

W czterech kontrolowanych placebo badaniach klinicznych, w których oceniano dawki kwetiapiny do 800 mg na dobę w leczeniu umiarkowanych do ciężkich epizodów manii, dwóch badań w monoterapii i dwóch - w leczeniu skojarzonym z litem i walproinianem sodu, nie było różnic między grupami pacjentów leczonych kwetiapiną i placebo pod względem częstości występowania objawów

pozapiramidowych lub jednoczesnego stosowania leków przeciwocholinergicznych.

W dwóch badaniach, gdzie produkt był stosowany w monoterapii w leczeniu umiarkowanych do ciężkich epizodów manii, kwetiapina wykazała większą skuteczność w porównaniu z placebo w zmniejszaniu objawów manii w 3. i 12. tygodniu leczenia. Brak danych z badań długoterminowych wykazujących skuteczność kwetiapiny w zapobieganiu występujących po sobie epizodów manii lub depresji. Dane dotyczące skojarzonego stosowania kwetiapiny z walproinianem sodu lub litem w umiarkowanych do ciężkich epizodach manii przez 3 i 6 tygodni są ograniczone; aczkolwiek, leczenie skojarzone było dobrze tolerowane. Dane wykazały działanie addytywne w 3. tygodniu leczenia. Drugie badanie nie wykazało addytywnego działania w 6. tygodniu.

Mediana dawki kwetiapiny w ostatnim tygodniu leczenia u pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź, wynosiła około 600 mg na dobę, a około 85% pacjentów odpowiadających na leczenie otrzymywało dawkę w zakresie od 400 do 800 mg na dobę.

W 4 badaniach klinicznych trwających 8 tygodni u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich epizodami depresji w przebiegu zaburzeń dwubiegunowych typu I lub typu II, w zakresie istotnych wyników leczenia kwetiapina o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 300 mg i 600 mg wykazywała znacząco większą skuteczność niż placebo: średnia poprawa w MADRS (ang. Montgomery-Asberg Depression Rating Scale) oraz odpowiedź na leczenie zdefiniowana jako co najmniej 50% poprawa w całkowitej punktacji w skali MADRS w stosunku do wartości wyjściowej. Nie było różnicy w wielkości wyniku pomiędzy pacjentami, którzy otrzymywali 300 mg lub 600 mg kwetiapiny.

W dalszej obserwacji podczas tych dwóch badań wykazano, że długoterminowe leczenie u pacjentów, którzy odpowiadali na leczenie kwetiapiną w dawce 300 mg lub 600 mg, było skuteczne w porównaniu do placebo w odniesieniu do objawów depresji, lecz nie było skuteczne w odniesieniu do objawów manii. W dwóch badaniach, w których oceniano skuteczność zapobiegania nawrotów choroby oceniano kwetiapinę w leczeniu skojarzonym z lekami stabilizującymi nastrój u pacjentów z manią, depresją lub mieszanymi zaburzeniami nastroju. Leczenie skojarzone kwetiapiną było bardziej skuteczne w porównaniu do monoterapii lekami stabilizującymi nastrój w wydłużaniu czasu do nawrotu któregośkolwiek z zaburzeń nastroju (manii, mieszanych zaburzeń lub depresji). Kwetiapina była podawana dwa razy na dobę w dawce od 400 mg do 800 mg na dobę w skojarzeniu z litem lub walproinianem.

W jednym badaniu klinicznym (do 2 lat leczenia) oceniającym zapobieganie nawrotom u pacjentów z epizodami manii, depresji lub zaburzeniami mieszanymi, kwetiapina była bardziej skuteczna w porównaniu do placebo w wydłużeniu czasu do nawrotu któregośkolwiek ze zdarzeń dotyczących nastroju (manii, zaburzeń mieszanych lub depresji) u pacjentów z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi typu I. Liczba pacjentów z zaburzeniami nastroju wynosiła odpowiednio 91 (22,5%) w grupie leczonej kwetiapiną, 208 (51,5%) w grupie otrzymującej placebo i 95 (22,5%) w grupie leczonej litem. Porównując wyniki leczenia u pacjentów, którzy odpowiadali na leczenie kwetiapiną i kontynuowali leczenie kwetiapiną oraz pacjentów, u których kontynuacja leczenia polegała na zmianie na lit, nie wydaje się, aby zmiana leczenia na lit była powiązana z wydłużeniem czasu do nawrotu epizodu zmiany nastroju.

Badania kliniczne wykazały skuteczność kwetiapiny podawanej dwa razy na dobę w leczeniu schizofrenii i manii, pomimo iż farmakokinetyczny okres półtrwania kwetiapiny wynosi około 7 godzin. Zostało to dodatkowo potwierdzone przez dane z badań z zastosowaniem emisyjnej tomografii pozytonowej (ang. *PET - positron emission tomography*), które wykazały obecność połączeń kwetiapiny z receptorami 5HT₂ i D₂ do 12 godzin. Nie oceniano bezpieczeństwa i skuteczności dawek większych niż 800 mg na dobę.

Bezpieczeństwo kliniczne

W krótkotrwałych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, u pacjentów ze schizofrenią lub

epizodem manii w przebiegu choroby dwubiegunowej łączna częstość występowania objawów pozapiramidowych była zbliżona w obu grupach (schizofrenia: 7,8% w grupie przyjmującej kwetiapinę i 8,0% w grupie przyjmującej placebo; epizod manii w przebiegu choroby dwubiegunowej: 11,2% w grupie przyjmującej kwetiapinę i 11,4% w grupie przyjmującej placebo). W krótkotrwałych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, u pacjentów z chorobą maniako-depresyjną oraz depresją w przebiegu zaburzeń dwubiegunowych, w grupie pacjentów otrzymujących kwetiapinę obserwowano większą częstość występowania objawów pozapiramidowych, niż w grupie placebo. W krótkotrwałych badaniach klinicznych z zastosowaniem kwetiapiny i kontrolowanych placebo, u pacjentów z epizodem depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej łączna częstość występowania objawów pozapiramidowych w grupie otrzymującej kwetiapinę wynosiła 8,9% w porównaniu do 3,8% dla placebo. W krótkotrwałych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo z zastosowaniem monoterapii u pacjentów z epizodami dużych zaburzeń depresyjnych łączna częstość występowania objawów pozapiramidowych wynosiła 5,4% w grupie otrzymującej kwetiapinę o przedłużonym uwalnianiu oraz 3,2% w grupie placebo. W krótkotrwałych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo z zastosowaniem monoterapii u pacjentów w podeszłym wieku z epizodami dużych zaburzeń depresyjnych łączna częstość występowania objawów pozapiramidowych wynosiła 9,0% w grupie otrzymującej kwetiapinę o przedłużonym uwalnianiu oraz 2,3% w grupie placebo. Zarówno w grupie chorych z depresją w przebiegu choroby dwubiegunowej jak i zaburzeniami maniako-depresyjnymi częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych (np. akatyzji, zespołu pozapiramidowego, drżeń, dyskinez, dystonii, niepokoju, mimowolnych skurczów mięśni, nadaktywności psychomotorycznej i sztywności mięśni) nie przekraczała 4% w żadnej z badanych grup.

W krótkotrwałych badaniach klinicznych z ustaloną dawką (od 50 mg/dobę do 800 mg/dobę), kontrolowanych placebo (trwających od 3 do 8 tygodni), średnie zwiększenie masy ciała u pacjentów leczonych kwetiapiną wynosiło od 0,8 kg w przypadku dawki dobowej 50 mg do 1,4 kg w przypadku dawki dobowej 600 mg (mniejsze zwiększenie masy ciała występowało po podawaniu dawki 800 mg/dobę), w porównaniu do 0,2 kg w grupie otrzymującej placebo. Odsetek pacjentów leczonych kwetiapiną, u których zwiększenie masy ciała było $\geq 7\%$ wynosił od 5,3% dla dawki 50 mg do 15,5% dla dawki 400 mg/dobę (mniejsze zwiększenie masy ciała występowało po podawaniu dawek od 600 mg do 800 mg/dobę), w porównaniu do 3,7% w grupie otrzymującej placebo.

Badania dotyczące zapobiegania nawrotom o dłuższym czasie trwania obserwacji były badaniami otwartymi przez określony czas (od 4 do 36 tygodni), w czasie którego pacjenci byli leczeni kwetiapiną. Następnie występowała faza randomizowanego odstawienia, podczas której pacjenci byli losowo przydzielani do grupy otrzymującej kwetiapinę lub placebo. W grupie pacjentów którzy otrzymali kwetiapinę, średnie zwiększenie masy ciała podczas trwania fazy otwartej badania wynosiło 2,56 kg, a w 48 tygodniu fazy randomizowanej– 3,22 kg, w porównaniu do wartości wyjściowej z początkowego okresu fazy otwartej badania. W grupie pacjentów, którzy otrzymali placebo, średnie zwiększenie masy ciała podczas trwania fazy otwartej badania wynosiło 2,39 kg, a w 48 tygodniu fazy randomizowanej– 0,89 kg, w porównaniu do wartości wyjściowej z początkowego okresu fazy otwartej badania.

W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo u pacjentów z objawami psychiatrycznymi w przebiegu choroby otępiennej, częstość występowania działań niepożądanych dotyczących układu naczyniowego mózgu w przeliczeniu na 100 pacjentolat nie była większa w grupie leczonej kwetiapiną, niż w grupie otrzymującej placebo.

We wszystkich krótkoterminowych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, z zastosowaniem kwetiapiny w monoterapii u pacjentów z wyjściową liczbą neutrofilów $\geq 1,5 \times 10^9/l$, częstość wystąpienia przynajmniej raz liczby krwinek obojętnochłonnych $< 1,5 \times 10^9/l$ wynosiła 1,9% u pacjentów otrzymujących kwetiapinę i 1,3% u pacjentów otrzymujących placebo. Częstość wystąpienia wartości w zakresie $> 0,5 - < 1,0 \times 10^9/L$ była taka sama (0,2%) w grupie pacjentów leczonych kwetiapiną jak w grupie pacjentów, którzy otrzymywali placebo. We wszystkich badaniach klinicznych (kontrolowanych placebo, otwartych, kontrolowanych

innym lekiem u pacjentów z wyjściową liczbą neutrofilów $\geq 1,5 \times 10^9/l$) częstość wystąpienia przynajmniej raz liczby krwinek obojętnochłonnych $< 1,5 \times 10^9/l$ wynosiła 2,9%, natomiast częstość wystąpienia przynajmniej raz liczby neutrofilów do wartości $< 0,5 \times 10^9/L$ występowała u 0,21% pacjentów leczonych kwetiapiną.

Leczenie kwetiapiną było związane z zależnym od dawki, zmniejszeniem stężenia hormonów tarczycy. Częstość występowania zmniejszenia stężenia TSH wynosiła 3,2% w grupie otrzymującej kwetiapinę w porównaniu do 2,7% w grupie placebo. Częstość wzajemnego, znaczącego klinicznie zmniejszenia stężenia zarówno T3 jak i T4 oraz TSH w tych badaniach klinicznych występowała rzadko, a obserwowane zmiany w stężeniu hormonów tarczycy nie były powiązane ze znaczącą klinicznie, objawową niedoczynnością tarczycy.

Zmniejszenie stężenia całkowitego oraz wolnego T4 było największe w pierwszych sześciu tygodniach leczenia kwetiapiną, nie odnotowano dalszego zmniejszania podczas długotrwałego leczenia. W około 2/3 wszystkich przypadków przerwanie leczenia kwetiapiną powodowało powrót stężenia całkowitego i wolnego T4 do wartości prawidłowych, niezależnie od czasu trwania leczenia.

Zaćma/zmętnienie soczewki

W badaniach klinicznych oceniających wpływ kwetiapiny na powstawanie zaćmy (200-800 mg/dobę) w porównaniu z rysperydonem (2-8 mg) u pacjentów ze schizofrenią lub zaburzeniami schizoafektywnymi, po 21 miesiącach ekspozycji na leczenie odsetek pacjentów ze zwiększeniem stopnia nieprzezroczystości soczewki nie był większy w grupie kwetiapiny (4%) w porównaniu do grupy, która otrzymywała rysperydon (10%).

Dzieci i młodzież (od 10 do 17 lat)

W 3-tygodniowym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo dotyczącym leczenia manii (n= 284 pacjentów z USA w wieku od 10 do 17 lat), badano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kwetiapiny. U około 45% populacji pacjentów rozpoznano również ADHD. Przeprowadzono również 6-tygodniowe kontrolowane placebo badanie dotyczące leczenia schizofrenii (n=222 pacjentów w wieku od 13 do 17 lat). Z obu badań wykluczono pacjentów z rozpoznaniem brakiem reakcji na kwetiapinę. Leczenie kwetiapiną rozpoczynano od dawki 50 mg na dobę i od 2. dnia zwiększano dawkę do 100 mg na dobę. Dawkę stopniowo zwiększano do docelowej (mania 400–600 mg na dobę, schizofrenia 400–800 mg na dobę) dodając 100 mg na dobę w 2 lub 3 dawkach.

W badaniach dotyczących manii różnica w średniej zmianie LS (*metoda najmniejszych kwadratów*) w skali YMRS w punktacji ogólnej (*Young Mania Rating Scale*) (aktywne leczenie minus placebo) w porównaniu do wartości wyjściowych wyniosła -5,21 w grupie leczonych kwetiapiną w dawce 400 mg/dobę i - 6,56 po dawce 600 mg/dobę. Wskaźnik odpowiedzi (poprawa w skali YMRS $\geq 50\%$) wyniósł 64% w grupie leczonej kwetiapiną w dawce 400 mg/dobę, 58% w grupie, gdzie podawana była dawka 600 mg/dobę i 37% w grupie stosującej placebo.

W badaniu dotyczącym schizofrenii różnica w średniej zmianie LS w skali PANSS w punktacji ogólnej (aktywne leczenie minus placebo) wyniosła -8,16 w grupie leczonej kwetiapiną w dawce 400 mg/dobę i -9,29 w grupie stosującej kwetiapinę w dawce 800 mg/dobę. Nie wykazano przewagi ani w grupie leczonej dawką 400 mg/dobę, ani 800 mg/dobę w porównaniu z placebo pod względem odsetka pacjentów odpowiadających na leczenie (odpowiedź zdefiniowana jako $\geq 30\%$ redukcja w porównaniu z wartościami wyjściowymi w skali PANSS w punktacji ogólnej). Zarówno w przypadku badań dotyczących manii, jak i schizofrenii, stosowanie większych dawek związane było z niższym liczbowo wskaźnikiem odpowiedzi.

Nie są dostępne dane dotyczące postępowania w celu zapobiegania nawrotom w tej grupie wiekowej.

Dodatkowe dane uzyskano z 26-tygodniowego otwartego badania będącego kontynuacją badania klinicznego (n=380 pacjentów) przy zastosowaniu kwetiapiny w dawkach od 400 do 800 mg na dobę. Stwierdzano zwiększenie ciśnienia tętniczego u dzieci i młodzieży, a zwiększenie apetytu, objawy pozapiramidowe i zwiększone stężenie prolaktyny były obserwowane częściej u dzieci i młodzieży niż u dorosłych pacjentów (patrz punkt 4.4 i 4,8).

Objawy pozapiramidowe

W krótkotrwałym kontrolowanym placebo badaniu klinicznym nad zastosowaniem produktu w monoterapii u pacjentów w wieku od 13 do 17 lat ze schizofrenią, łączna częstość występowania objawów pozapiramidowych wynosiła 12,9% dla kwetiapiny i 5,3% dla placebo, chociaż częstość poszczególnych objawów (np. akatyzja, drżenia, zespół pozapiramidowy, hipokineza, niepokój, nadreaktywność ruchowa, sztywność mięśni, dyskinezy) nie przekraczała 4,1% w żadnej z badanych grup. W krótkotrwałym kontrolowanym placebo badaniu klinicznym nad zastosowaniem produktu w monoterapii u dzieci i młodzieży (od 10 do 17 lat) z manią w przebiegu choroby dwubiegunowej, łączna częstość występowania objawów pozapiramidowych wynosiła 3,6% dla kwetiapiny i 1,1% dla placebo. W długotrwałym, otwartym badaniu nad zastosowaniem kwetiapiny w przebiegu schizofrenii i choroby dwubiegunowej łączna częstość występowania objawów pozapiramidowych (EPS) wymagających interwencji medycznej wynosiła 10%.

Zwiększenie masy ciała

W krótkotrwałych badaniach klinicznych u pacjentów pediatrycznych (od 10 do 17 lat) 17% pacjentów leczonych kwetiapiną i 2,5% placebo zwiększyło masę ciała $\geq 7\%$ ich wagi. W celu uwzględnienia prawidłowego wzrostu w dłuższym okresie, przyjęto, jako miernik klinicznie istotnej zmiany, zwiększenie o przynajmniej 0,5 standardowego odchylenia od wartości początkowych dla WMC. Po 26 tygodniach leczenia kwetiapiną 18,3% pacjentów spełniło to kryterium.

Samobójstwa/myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego

W krótkotrwałym kontrolowanym placebo badaniu klinicznym u pacjentów pediatrycznych ze schizofrenią łączna częstość przypadków związanych z samobójstwem wynosiła 1,4% (2/147) dla kwetiapiny i 1,3% (1/75) dla placebo u pacjentów poniżej 18. roku życia. W krótkotrwałym kontrolowanym placebo badaniu klinicznym u pacjentów pediatrycznych z chorobą dwubiegunową łączna częstość przypadków związanych z samobójstwem wynosiła 1% (2/193) dla kwetiapiny i 0% (0/90) dla placebo u pacjentów poniżej 18. roku życia.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Kwetiapina po podaniu doustnym wchłania się dobrze i jest metabolizowana w dużym stopniu. Przyjmowanie z pokarmem nie ma znaczącego wpływu na biodostępność kwetiapiny. Maksymalne stężenie molarne czynnego metabolitu, norkwetiapiny, w stanie stacjonarnym wynosi 35% stężenia kwetiapiny. Farmakokinetyka kwetiapiny i norkwetiapiny w zakresie zatwierdzonego dawkowania jest liniowa.

Dystrybucja

Kwetiapina wiąże się w około 83% z białkami osocza.

Metabolizm

Kwetiapina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie. Po podaniu kwetiapiny znakowanej izotopem radioaktywnym, w postaci niezmienionej wydalone jest z moczem i kałem mniej niż 5% substancji macierzystej.

Badania *in vitro* wykazały, że CYP3A4 jest głównym enzymem biorącym udział w metabolizmie kwetiapiny w układzie enzymatycznym cytochromu P450. Norkwetiapina jest tworzona i metabolizowana głównie przez CYP3A4.

Około 73% radioaktywności jest wydalone z moczem i 21% z kałem.

Ustalono, że *in vitro* kwetiapina i kilka jej metabolitów (w tym norkwetiapina) są słabymi inhibitorami ludzkiego cytochromu P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4. Hamowanie CYP *in vitro* obserwowane jest tylko w stężeniach około 5 do 50 razy większych niż występujące u ludzi po

podaniu dawek w zakresie od 300 do 800 mg na dobę. W związku z tymi wynikami badań *in vitro*, jest mało prawdopodobne, aby jednoczesne stosowanie kwetiapiny z innymi lekami powodowało klinicznie znaczące zahamowanie metabolizmu innej substancji przez cytochrom P450. Badania u zwierząt wykazały, że kwetiapina może indukować enzymy cytochromu P450. Jednakże, w specyficznym badaniu interakcji u pacjentów z psychozą nie stwierdzono zwiększenia aktywności enzymów cytochromu P450 po podaniu kwetiapiny.

Eliminacja

Okres półtrwania kwetiapiny i norkwetiapiny w fazie eliminacji wynosi odpowiednio około 7 i 12 godzin.

Średnia wartość molarna frakcji wolnej kwetiapiny i czynnego metabolitu u ludzi, norkwetiapiny, jest wydalana z moczem < 5%.

Specjalne grupy pacjentów

Płeć

Kinetyka kwetiapiny nie różni się u mężczyzn i kobiet.

Osoby w podeszłym wieku

Średni klirens kwetiapiny u osób w podeszłym wieku jest o 30 do 50% mniejszy w porównaniu z osobami dorosłymi w wieku od 18 do 65 lat.

Zaburzenia czynności nerek

Średni klirens osoczowy kwetiapiny był zmniejszony o około 25% u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml/min/1,73 m²pc.), jednak indywidualne wartości klirensu mieściły się w takim zakresie, jak u zdrowych osób.

Zaburzenia czynności wątroby

Średni klirens osoczowy kwetiapiny jest zmniejszony u około 25% u pacjentów z rozpoznanymi zaburzeniami czynności wątroby (stabilna marskość poalkoholowa). Ponieważ kwetiapina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie, w populacji z zaburzeniami czynności wątroby można spodziewać się zwiększonych stężeń w osoczu. U tych pacjentów może być konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież (od 10 do 17 lat)

Dane farmakokinetyczne uzyskano pobierając próbki do badań od 9 dzieci w wieku od 10 do 12 lat oraz od 12 nastolatków, którym podawano 400 mg kwetiapiny dwa razy na dobę w celu uzyskania stanu stacjonarnego. U dzieci i młodzieży (10-17 lat), stężenie substancji macierzystej, kwetiapiny, w osoczu w stanie stacjonarnym było ogólnie podobne do stężenia u osób dorosłych, chociaż C_{max} u dzieci było w górnej granicy zakresu obserwowanego u dorosłych. Wartości AUC oraz C_{max} czynnego metabolitu, norkwetiapiny, były odpowiednio większe o około 62% i 49% u dzieci (10-12 lat) i o 28% oraz 14% u młodzieży, w porównaniu do osób dorosłych.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W wielu badaniach genotoksyczności *in vitro* oraz *in vivo* nie było dowodów na genotoksyczność. U zwierząt laboratoryjnych, przy istotnej klinicznie ekspozycji obserwowano następujące nieprawidłowości, które dotychczas nie zostały potwierdzone w długoterminowych badaniach klinicznych:

U szczurów obserwowano odkładanie barwnika w tarczycy, u małp *Cynomolgus* obserwowano przerost komórek pęcherzykowych tarczycy, zmniejszenie stężenia T₃ w osoczu, zmniejszenie stężenia hemoglobiny i zmniejszenie liczby erytrocytów i leukocytów, a u psów obserwowano zmętnienie soczewki i zaćmę (informacje dotyczące zaćmy/zmętnienia soczewki – patrz punkt 5.1).

Mając na uwadze powyższe obserwacje, korzyści wynikające z leczenia kwetiapiną należy oceniać w porównaniu z ewentualnymi zagrożeniami i ryzykiem dla pacjentów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

STADAQUEL, 25 mg, tabletki powlekane

Rdzeń tabletki:

Wapnia wodorofosforan, bezwodny
Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Powidon K 27-32
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Hypromeloza 6cP
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 400
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

STADAQUEL, 100 mg, tabletki powlekane

Rdzeń tabletki:

Wapnia wodorofosforan, bezwodny
Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Powidon K 27-32
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Hypromeloza 6cP
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 400
Żelaza tlenek żółty (E 172)

STADAQUEL, 150 mg, tabletki powlekane

Rdzeń tabletki:

Wapnia wodorofosforan, bezwodny
Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Powidon K 27-32
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Hypromeloza 6cP
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 400
Żelaza tlenek żółty (E 172)

STADAQUEL, 200 mg, tabletki powlekane

Rdzeń tabletki:

Wapnia wodorofosforan, bezwodny

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Powidon K 27-32
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Hypromeloza 5cP
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 400

STADAQUEL, 300 mg, tabletki powlekane

Rdzeń tabletki:

Wapnia wodorofosforan, bezwodny
Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Powidon K 27-32
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Hypromeloza 5cP
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 400

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

STADAQUEL, 25 mg, tabletki powlekane

Blister PVC/PE/PVdC/Aluminum.
Blistry zawierają: 6, 10, 20, 30, 50, 60 i 100 tabletek
Opakowanie szpitalne: 50 tabletek

STADAQUEL, 100 mg, tabletki powlekane

Blister PVC/PE/PVdC/Aluminum.
Blistry zawierają: 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 150 i 180 tabletek
Opakowanie szpitalne: 50 tabletek

STADAQUEL, 150 mg, tabletki powlekane

Blister PVC/PE/PVdC/Aluminum.
Blistry zawierają: 10, 20, 50, 60 i 100 tabletek

STADAQUEL, 200 mg, tabletki powlekane

Blister PVC/PE/PVdC/Aluminum.
Blistry zawierają: 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 150 i 180 tabletek
Opakowanie szpitalne: 50 tabletek

STADAQUEL, 300 mg, tabletki powlekane

Blister PVC/PE/PVdC/Aluminum.

Blistry zawierają: 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 150 i 180 tabletek

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

STADA Arzneimittel AG Stadastrasse 2-18, 61118 Bad Vilbel, Niemcy

8. NUMER (-Y) POZWOLENIA (Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

STADAQUEL, 25 mg, tabletki powlekane - Pozwolenie Nr: 15873

STADAQUEL, 100 mg, tabletki powlekane - Pozwolenie Nr: 15874

STADAQUEL, 150 mg, tabletki powlekane - Pozwolenie Nr: 15875

STADAQUEL, 200 mg, tabletki powlekane - Pozwolenie Nr: 15876

STADAQUEL, 300 mg, tabletki powlekane - Pozwolenie Nr: 15877

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

06.08.2009/ 03.08.2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

21.12.2012